June 1988
(edited September 1990)

Picloram

Guideline

The interim maximum acceptable concentration (IMAC) for picloram in drinking water is 0.19 mg/L (190 µg/L).

Identity, Use and Sources in the Environment

Picloram (Tordon) is a chloropicolinic acid-derived herbicide used in moderate quantities in Canada (50 000 to 100 000 kg in 1986) for the control of woody plants and broadleaf weeds on rights-of-way, rangelands, pastures and non-crop areas and, to a smaller extent, for the control of weeds in barley crops in the Prairie provinces.[1] It is used in one of five forms: the isooctyl ester, potassium salt, alkanolamine salt, diethanolamine salt and triisopropanolamine salt.[2]

Its solubility in water is 430 mg/L at 25°C, and its salts are highly soluble. Its vapour pressure is very low, 8.3×10^{-5} Pa at 35°C. Its log octanol–water partition coefficient is very low, and it is not bioconcentrated in animals.[2] Picloram is stable in acidic and basic soils. It does not hydrolyse in water. It is degraded by ultraviolet light and sunlight on soil surfaces or in shallow aqueous solutions within a few days to a few weeks.[2]

Microbial degradation of picloram is very slow in water and in soil. Under optimum conditions of heat and moisture, the half-life in soil may be as short as 30 days; under cooler Canadian conditions, however, decomposition is very slow, and the half-life in soil may be as long as 400 days, with significant quantities remaining after two or more years.[2] Picloram has a low dissociation constant (pK_a) of 3.6. It has, consequently, little absorptive capacity in most soils over pH 4 and is highly mobile in soils, particularly in sandy soils low in organic content.[2] Picloram was considered a Priority A chemical for potential groundwater contamination by the U.S. Environmental Protection Agency[3] and ranked first of 52 chemicals in the Agriculture Canada priority scheme for potential groundwater contaminants.[4]

Exposure

Despite its persistence and mobility in soils, picloram has been detected infrequently in surface water and groundwater in four provinces in Canada.[5] One positive sample was found in Ontario and two were found in Quebec, but no concentrations were reported.[5] Picloram was not detected (detection limit 0.1 µg/L) in raw or treated water from 13 municipalities in Ontario during 1985.[6] A maximum concentration of 17 µg/L was recorded in wells near a dump site in New Brunswick.[5] Additional monitoring is required in surface water and farm wells on the Prairies, the area of highest use. In a 1979 analysis of types of farm well contamination arising from pesticide use, picloram was the only pesticide found to contaminate wells by subterranean movement as a result of normal use of the herbicide rather than through drift, runoff, poor well construction, back siphoning or direct spills.[7] In one shallow well, the concentration rose from 0 to 1.5 µg/L 287 days after use in a field some distance from the well. A maximum concentration of 11 µg/L was reached 333 days after use.[7]

In a national survey in the United States, picloram was found in 359 of 653 surface water samples and in five of 77 groundwater samples. The maximum concentration found was 4.6 µg/L in surface water and 1.0 µg/L in groundwater. Eighty-five percent of all values were below 0.13 and 1.0 µg/L in surface water and groundwater, respectively.[8]

The theoretical maximum dietary intake of picloram is estimated to be negligible—only 0.02 µg per person per day for an adult Canadian, based on negligible residues (0.1 mg/kg) in barley. Wild fruits that had been sprayed accidentally during right-of-way and forestry clearance spraying contained residues above 0.5 mg/kg if sprayed at the time of fruiting. It was estimated that about 0.3% of the wild fruit harvest in Ontario is sprayed with various herbicides, and less than half (0.15%) is treated with picloram at the time of fruiting.[9] No information was available on actual residues in foods in either Canada or the United States.

Analytical Methods and Treatment Technology

Picloram may be monitored in water by methods suitable for chlorinated acid pesticides, using gas or gas–liquid chromatography and electron capture detection.[8,10,11] Detection limits reported in several monitoring studies in Ontario and Alberta were between 0.01 and 0.3 µg/L, with 0.1 µg/L the most commonly reported value.[5,11,12]

No information was available on techniques for removal of picloram from drinking water. However, picloram is strongly adsorbed on acid organic substances such as peat moss and on activated charcoal, and it is likely that a useful method could be derived for its removal from water supplies.[2]

Health Effects

Absorption of picloram through the gastrointestinal tract is rapid and almost complete. In human volunteers, the absorption half-time was 20 minutes.[13] After oral administration of 5 and 0.5 mg/kg bw radiolabelled doses, concentrations in the blood were proportional to the dose administered and were highest during the first hour. Picloram was rapidly excreted unchanged in the urine. Most of the dose (77 to 86%) was excreted within the first six hours, and 94% of the dose was recovered after 72 hours. Dermal absorption was much slower, with a half-time of 12 hours, and only 0.2% of the applied dose was absorbed.[13] The patterns of absorption and excretion were similar in the rat.[14,15]

The acute toxicity of picloram is relatively low, with oral LD_{50} values in the range 2000 to 8000 mg/kg bw for the rabbit, mouse, guinea pig and rat.[2] The potassium salt of picloram appeared to be somewhat more toxic, with oral LD_{50} values in the range 600 to 1000 mg/kg bw for the rat.[16] No reports on picloram poisoning in humans were found.

The principal target organ for the toxicity of picloram is the liver; effects on the kidney occur at higher doses. In short-term and subchronic feeding studies on rats, dose-related elevations in liver/body weight ratios and histopathological changes (slight centrilobular hypertrophy) were observed. No-observed-adverse-effect levels (NOAELs) for effects on the liver were 200 and 50 mg/kg bw per day in 14- and 90-day studies, respectively. Increases in kidney weights and kidney/body weight ratios were noted at 2000 and 300 mg/kg bw per day in the 14- and 90-day studies, respectively.[17] NOAELs following administration of the potassium salt of picloram to rats via drinking water were 190 and 60 mg/kg bw per day in 14- and 90-day studies, respectively.[16] The only changes noted in the 14-day study were decreases in liver enzymes (SGPT and SGOT) and a dose-related trend to decreased liver weight in males. In the 90-day study, histopathological changes, including hepatocytic hypertrophy and an increased incidence of foci of mononuclear cells, were noted in the liver, and lesions of the tubular epithelium were seen in the kidney.

In subchronic six- and 12-month studies on Fischer 344 rats, increases in absolute and relative liver weights accompanied by changes in liver enzymes occurred at 60 mg/kg bw per day and above. Increases in relative kidney weights accompanied by slight increases in pigmentation of the convoluted tubule occurred at 200 mg/kg bw per day. The NOAEL for both studies was 20 mg/kg bw per day.[17] In a six-month feeding study in dogs, the NOAEL was 7 mg/kg bw per day, based on increased liver weights seen at the next highest dose, 35 mg/kg bw per day.[18]

Chronic bioassays were conducted in Osborne-Mendel rats and $B6C3F_1$ mice by the National Cancer Institute (NCI). No treatment-related tumours were found in mice of either sex or in male rats. The results were equivocal in female rats. A statistically significant increase in hepatic benign tumours and a dose-related trend to neoplastic changes in the thyroid were observed.[19] In a review of this study under the National Toxicology Program, the relationship between the appearance of tumours and treatment with picloram was questioned because of the small number of matched controls, unverified pathology, impurities in the test substance[19] and concurrent exposure to known carcinogens in the same room, leading to the possibility of cross-contamination.[8] It was concluded that the results were suggestive of the ability of picloram to induce benign liver tumours, but that the bioassay needed to be repeated.[19]

A two-year bioassay on Fischer 344 rats, the continuation of the 12-month study reported by Gorzinsky,[17] has recently been completed.[20] Fifty rats per sex per dose were administered picloram in the diet at 0, 20, 60 or 200 mg/kg bw per day. Parameters monitored included survival, body and organ weights, clinical chemistry, urinalysis, haematology, gross pathology and histopathology of 43 selected tissues. Increased mortality and reduced body weights were observed in males at the high dose level. Changes in the liver and kidney were similar to those observed at six and 12 months,[17] and there was no progression with continued dietary exposure. No neoplastic changes in liver or thyroid were observed in this assay, in contrast to the 1978 NCI assay.[19] The NOAEL was 20 mg/kg bw per day, based on increased liver and kidney weights, slight histopathological changes in liver and kidney and some changes in clinical chemistry parameters.[21,22]

Picloram has not been found to be genotoxic in a battery of short-term tests, *in vitro* and *in vivo*, with microbes and with mammalian systems. Tests included Ames-type tests,[23,24] a recessive lethal test in

Drosophila,[22] chromosome aberration and sister chromatid exchange tests on CHO cells,[25] unscheduled DNA synthesis and DNA alkylation tests[26] and a mouse bone marrow micronucleus test.[22]

A mutagenic response was found in one assay on *Streptomyces coelicolor*,[23] but the biological significance of this observation is not known, as the assay has not been validated.

Picloram did not affect reproduction and was not teratogenic or foetotoxic in rats at doses up to 1000 mg/kg bw per day.[27] In rabbits, effects on organ weights were seen in the dams at 200 and 400 mg/kg bw per day, with a NOAEL of 40 mg/kg bw per day. There were no treatment-related effects on the foetuses.[28]

Rationale

Based on the two-year rat feeding/oncogenicity study reported in 1986,[20] negligible daily intake (NDI) was established by the Food Directorate of the Department of National Health and Welfare, as follows:[21]

$$\text{NDI} = \frac{20 \text{ mg/kg bw per day}}{1000} = 0.02 \text{ mg/kg bw per day}$$

where:

- 20 mg/kg bw per day is the NOAEL observed for changes in liver and body weights and some changes in clinical chemistry parameters[20,22]
- 1000 is the uncertainty factor (×10 for interspecies variation; ×10 for intraspecies variation; ×10 because of deficiencies in the data base, which lacked longer-term studies on a non-rodent species [dog] and a mammalian point mutation study)[21] (tests for carcinogenicity were negative in an adequate bioassay on the rat and in a less-well-conducted study on the mouse, and short-term tests supported these results).

The interim maximum acceptable concentration (IMAC) is derived as follows:

$$\text{IMAC} = \frac{0.02 \text{ mg/kg bw per day} \times 70 \text{ kg bw} \times 0.20}{1.5 \text{ L/d}} = 0.19 \text{ mg/L}$$

where:

- 0.02 mg/kg bw per day is the NDI, as derived above
- 70 kg bw is the average body weight of an adult
- 0.20 is the proportion of daily intake of picloram arbitrarily assigned to water (although residues in Canadian food are negligible, this apportionment would allow for additional intake from food should tolerances be set in future)
- 1.5 L/d is the average daily consumption of drinking water for an adult.

This value will remain an interim value until the appropriate studies have been completed and a full ADI established.

References

1. Environment Canada/Agriculture Canada. Pesticide registrant survey, 1987 report. Commercial Chemicals Branch, Conservation and Protection, Environment Canada (1987).

2. National Research Council of Canada. Picloram: The effects of its use as a herbicide on environmental quality. Associate Committee on Scientific Criteria for Environmental Quality, Ottawa (1974).

3. U.S. Environmental Protection Agency. EPA draft final list of recommendations for chemicals in the National Survey for Pesticides in Groundwater. Chem. Regul. Rep., 9(34): 988 (1985).

4. Agriculture Canada. Pesticide priority scheme for water monitoring program. Unpublished report, Pesticides Directorate (1986).

5. Hiebsch, S. The occurrence of thirty-five pesticides in Canadian drinking water and surface water. Unpublished report prepared for Environmental Health Directorate, Department of National Health and Welfare (1988).

6. Graham, H. Unpublished monitoring results, Ontario Ministry of the Environment (1988).

7. Frank, R., Sirons, G. and Ripley, B.D. Herbicide contamination and decontamination of well waters in Ontario, Canada, 1969–78. Pestic. Monit. J., 13: 120 (1979).

8. U.S. Environmental Protection Agency. Picloram health advisory. Office of Drinking Water (1987).

9. Frank, R., Sirons, G., Campbell, R. and Mewett, D. Residues of 2,4-D, dichlorprop and picloram in wild berries from treated rights-of-way and conifer release sites in Ontario, 1979–1981. Can. J. Plant Sci., 63: 195 (1983).

10. Lee, H.B., Stokker, Y.D. and Chau, A.D. Chemical derivatization analysis of pesticide residues. X. Analysis of ten acid herbicides in natural waters. J. Assoc. Off. Anal. Chem., 69: 557 (1986).

11. Frank, R., Clegg, B.S., Ripley, B. and Braun, H. Investigation of pesticide contamination in rural wells, 1979–1984, Ontario, Canada. Arch. Environ. Contam. Toxicol., 16: 9 (1987).

12. Ontario Ministry of the Environment. Drinking water survey, St. Clair–Detroit River area. Toronto (1986).

13. Nolan, R.J., Freshour, N.L., Kastl, P.E. and Saunders, J.H. Pharmacokinetics in Picloram in male volunteers. Toxicol. Appl. Pharmacol., 76: 264 (1984).

14. Nolan, R.J., *et al.* Unpublished report of Dow Chemical Co., USA (1980), cited in reference 15.

15. National Research Council. Drinking water and health. Vol. 5. Safe Drinking Water Committee, Commission on Life Sciences, National Academy Press, Washington, DC (1983).

16. Hayes, J.R., Condie, L.W. and Borzelleca, J.F. Acute, 14-day repeated dosing, and 90-day subchronic toxicity studies of potassium picloram. Fundam. Appl. Toxicol., 7: 464 (1986).

17. Gorzinsky, S.J., Johnson, K.A., Campbell, R.A. and Laundry, T.D. Dietary toxicity of picloram herbicide in rats. J. Toxicol. Environ. Health, 20: 367 (1987).

18. Dow Chemical Co., USA. Toxicology profile of Tordon herbicides. Form No. 137-1640-83, unpublished Agricultural Products Department study submitted to the U.S. Environmental Protection Agency (1983), cited in reference 8.

19. National Cancer Institute. Bioassays of picloram for possible carcinogenicity. NCI-CG-TR23 (NTIS PB #276-471), Public Health Service, National Institutes of Health, U.S. Department of Health, Education and Welfare (1978).

20. Johnson, K.A., Landry, T.D., Gorzinsky, S., Cieszlak, F., Kropscott, B. and Wolfe, E.L. Picloram: A two-year chronic toxicity and oncogenicity study in Fischer 344 rats. Toxicologist, 6: 83 (1986).

21. Department of National Health and Welfare. Memo from Food Directorate to Environmental Health Directorate, August (1986).

22. Davies, D.B. Picloram (Tordon herbicide): A summary of additional toxicity data submitted in support of registration in Canada (including an assessment of oncogenic potential). Dow Chemical Canada Inc., Sarnia, January (1986).

23. Carere, A., Ortali, V A., Cardamone, G., Torracca, A.M. and Raschetti, R. Microbiological mutagenicity studies of pesticides *in vitro*. Mutat. Res., 57: 277 (1978).

24. National Toxicology Program. Unpublished results (1984), cited in reference 22.

25. National Toxicology Program. Fiscal year 1985 annual plan. NTP-85-055, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services (1985).

26. Fox, T.R., Reitz, R.H. and Watanabe, P.G. Evaluation of the genotoxic potential of picloram herbicide in F344 rats. Toxicologist, 4: 40 (1984).

27. Thompson, D.J., Emerson, J.L. and Stebing, R.J. Teratology and postnatal studies on 4-amino-3,5,6-trichloropicolinic acid (picloram) in rats. Food Cosmet. Toxicol., 10: 797 (1972).

28. Johns-Greene, J.A., Ouellette, J., Jeffries, T., Johnson, K. and Rao, K.S. Teratological evaluation of picloram potassium salt in rabbits. Food Chem. Toxicol., 23: 753 (1985).

Juin 1988
(révisé en septembre 1990)

Le piclorame

Recommandation

La concentration maximale acceptable provisoire (CMAP) de piclorame dans l'eau potable est de 0,19 mg/L (190 µg/L).

Propriétés physico-chimiques, utilisation et sources de contamination

Le piclorame (Tordon) est un herbicide dérivé de l'acide chloropicolinique utilisé en quantité modérée au Canada (de 50 000 à 100 000 kg en 1986) pour lutter contre les plantes ligneuses et les dicotylédones dans les emprises, les terrains de parcours, les pâturages et les zones non cultivées et, dans une moindre mesure, pour le désherbage sélectif des champs d'orge dans les provinces des Prairies.[1] Le piclorame se présente sous cinq formes d'utilisation : l'ester isooctylique, le sel de potassium, le sel d'alcanolamine, le sel de diéthanolamine et le sel de triisopropanolamine.[2]

Sa solubilité dans l'eau est de 430 mg/L à 25°C et ses sels sont hautement solubles. Sa pression de vapeur est très faible, à savoir $8,3 \times 10^{-5}$ Pa à 35°C. Le logarithme de son coefficient de partage octanol–eau est très faible et il ne fait pas l'objet d'une bioconcentration chez les animaux.[2] Le piclorame est stable dans les sols alcalins et acides. Il ne s'hydrolyse pas dans l'eau. Toutefois, à la surface des sols ou en solutions aqueuses peu profondes, il subit une dégradation par le rayonnement ultraviolet ou solaire en l'espace de quelques jours à quelques semaines.[2]

La dégradation microbienne du piclorame dans l'eau et dans le sol est très lente. Dans des conditions optimales de température et d'humidité, sa demi-vie dans le sol peut n'être que de 30 jours, mais dans les conditions plus froides qui règnent au Canada, la dégradation est très lente et la demi-vie dans le sol peut atteindre 400 jours, des quantités importantes du produit demeurant même après deux ans ou plus.[2] Le piclorame a une faible constante de dissociation (pK_a) de 3,6. Par conséquent, il est peu absorbé dans la plupart des sols dont le pH est supérieur à 4 et il est fortement mobile, surtout dans les sols sableux pauvres en matières organiques.[2] Le piclorame a été considéré comme un produit chimique de priorité A du point de vue de son pouvoir de contamination des eaux souterraines par la U.S. Environmental Protection Agency[3] et a été le premier des 52 produits chimiques figurant sur la liste de priorité d'Agriculture Canada établie elle aussi en fonction du pouvoir de contamination des eaux souterraines.[4]

Exposition

Malgré sa persistance et sa mobilité dans les sols, le piclorame n'a pas été décelé souvent dans les eaux de surface ou souterraines dans quatre provinces canadiennes.[5] Des échantillons positifs, un en Ontario et deux au Québec, ont été signalés, mais on n'a pas précisé les concentrations en cause.[5] Le piclorame n'a pas été détecté (limite de détection : 0,1 µg/L) dans l'eau brute ou traitée de treize municipalités ontariennes en 1985.[6] Une concentration maximale de 17 µg/L a été enregistrée dans un puits situé près d'un dépotoir au Nouveau-Brunswick.[5] Une surveillance additionnelle est nécessaire dans le cas des eaux de surface et des puits en milieu rural dans les Prairies, où l'utilisation du piclorame est la plus répandue. Dans une étude réalisée en 1979 sur les types de contamination des puits ruraux attribuables à l'utilisation des pesticides, le piclorame s'est révélé le seul pesticide capable de contaminer les puits par migration souterraine par suite de l'utilisation normale de l'herbicide plutôt que par dérive, ruissellement, mauvaise construction du puits, rentrée d'eau ou déversement direct.[7] Dans un puits peu profond, la concentration est passée de 0 à 1,5 µg/L 287 jours après l'utilisation du piclorame dans un champ situé à une certaine distance du puits. La concentration a atteint une valeur maximale de 11 µg/L 333 jours après l'utilisation de cet herbicide.[7]

Dans une enquête nationale effectuée aux États-Unis, on a décelé la présence de piclorame dans 359 échantillons d'eau de surface sur 653 et dans cinq échantillons d'eau souterraine sur 77. Les concentrations maximales décelées ont été de 4,6 µg/L dans le cas de l'eau de surface et de 1,0 µg/L dans celui de l'eau souterraine. Quatre-vingt-cinq pour cent de toutes les

valeurs enregistrées ont été inférieures à 0,13 µg/L et à 1,0 µg/L pour l'eau de surface et l'eau souterraine, respectivement.[8]

On estime que l'apport alimentaire maximal de piclorame serait, en théorie, négligeable, soit 0,02 µg par personne par jour pour un Canadien adulte, en se fondant sur une concentration négligeable de résidus (0,1 mg/kg) dans l'orge. Des fruits sauvages exposés accidentellement pendant la période de fructification par suite des opérations de pulvérisation des emprises et de débroussaillement en foresterie contenaient des concentrations supérieures à 0,5 mg/kg. On a estimé qu'environ 0,3 pour cent des fruits sauvages récoltés en Ontario ont été exposés à différents herbicides, et que moins de la moitié de ces fruits (0,15 pour cent) ont été traités avec du piclorame au moment de la fructification.[9] Il n'existe pas de données sur les résidus réellement présents dans les aliments, que ce soit au Canada ou aux États-Unis.

Méthodes d'analyse et techniques de traitement

La surveillance du piclorame dans l'eau peut se faire avec des méthodes qui conviennent aux chloroacides, soit la chromatographie en phase gazeuse ou gaz–liquide avec détection par capture d'électrons.[8,10,11] Les limites de détection signalées dans plusieurs études de surveillance effectuées en Ontario et en Alberta se situaient entre 0,01 et 0,3 µg/L, la valeur la plus fréquemment signalée étant de 0,1 µg/L.[5,11,12]

Il n'existe pas d'information sur la façon d'éliminer le piclorame présent dans l'eau potable. Cependant, le piclorame est fortement adsorbé sur les substances organiques acides comme la tourbe de sphaigne et sur le charbon actif. Il est probable que l'on puisse trouver une méthode efficace pour éliminer cet herbicide des réseaux de distribution d'eau potable.[2]

Effets sur la santé

L'absorption du piclorame par le tube digestif est rapide et presque complète. Chez des volontaires humains, la demi-vie d'absorption a été de 20 minutes.[13] Après l'administration par voie orale de doses radiomarquées de 5 et de 0,5 mg/kg p.c., les concentrations sanguines étaient proportionnelles à la dose administrée et elles ont atteint leur valeur maximale dans la première heure qui a suivi l'administration. Le piclorame a été excrété rapidement et sous forme intacte dans l'urine. La plus grande partie de la dose (de 77 à 86 pour cent) a été excrétée en moins de six heures et, après 72 heures, on a récupéré 94 pour cent de la dose. L'absorption dermique s'est effectuée beaucoup plus lentement, la demi-vie étant de 12 heures et on a observé une absorption de seulement 0,2 pour cent de la dose appliquée.[13] Les caractéristiques de l'absorption et de l'excrétion ont été semblables chez le rat.[14,15]

La toxicité aiguë du piclorame est relativement faible, les valeurs de la DL_{50} orale se situant entre 2 000 et 8 000 mg/kg p.c. chez le lapin, la souris, le cobaye, et le rat.[2] Le sel potassique de piclorame a semblé légèrement plus toxique, car la DL_{50} se situait entre 600 et 1 000 mg/kg p.c. chez le rat.[16] On n'a pas trouvé de rapports faisant état d'une intoxication attribuable au piclorame chez les humains.

Le principal organe cible de la toxicité du piclorame est le foie, le rein étant touché lui aussi à doses élevées. Des études à court terme et subchroniques effectuées par voie alimentaire chez le rat ont révélé des augmentations liées à la dose des rapports poids du foie/poids corporel ainsi que des modifications histopathologiques (légère hypertrophie centrolobulaire). Les doses sans effet nocif observé (DSENO) pour le foie ont été de 200 et de 50 mg/kg p.c. par jour dans des études de 14 et de 90 jours, respectivement. Des augmentations du poids rénal et du rapport poids rénal/poids corporel ont été constatées à 2 000 et 300 mg/kg p.c. par jour dans des études de 14 et de 90 jours, respectivement.[17] Les DSENO obtenues chez le rat par suite de l'administration du sel potassique de piclorame dans l'eau potable ont été de 190 et de 60 mg/kg p.c. par jour dans des études de 14 et de 90 jours, respectivement.[16] Les seules modifications observées dans l'étude de 14 jours étaient une diminution des enzymes hépatiques (SGPT et SGOT) et une tendance liée à la dose vers une réduction du poids du foie chez les mâles. Dans l'étude de 90 jours, on a observé comme modifications histopathologiques dans le foie, une hypertrophie hépatocytaire et une augmentation de l'incidence des foyers de cellules mononucléaires et, dans le cas du rein, des lésions de l'épithélium tubulaire.

Dans des études subchroniques de six et douze mois chez des rats Fischer 344, une augmentation des poids absolu et relatif du foie accompagnée de modifications touchant les enzymes hépatiques ont été observées à 60 mg/kg p.c. par jour et plus. Une augmentation du poids relatif du rein et une légère augmentation de la pigmentation des tubes contournés ont été constatées à 200 mg/kg p.c. par jour. La DSENO a été de 20 mg/kg p.c. par jour dans le cas des deux études.[17] Au cours d'une étude par voie alimentaire de six mois chez le chien, la DSENO a été de 7 mg/kg p.c. par jour, puisqu'on a observé une augmentation des poids du foie à la dose suivante qui était de 35 mg/kg p.c. par jour.[18]

Des dosages biologiques chroniques ont été réalisés chez des rats Osborne-Mendel et des souris $B6C3F_1$ par le National Cancer Institute (NCI). On n'a pas décelé de tumeurs liées au traitement chez les souris des deux sexes ni chez les rats mâles. Cependant, les résultats ont

été équivoques dans le cas des rats femelles. On a observé une augmentation statistiquement significative des tumeurs bénignes du foie et une tendance liée à la dose vers les modifications néoplasiques dans la thyroïde.[19] Au cours d'un examen réalisé sous les auspices du National Toxicology Program, on a remis en question la relation établie dans cette étude entre l'apparition des tumeurs et le traitement au piclorame en raison du nombre restreint de témoins appariés utilisés, de l'absence de vérification des données anatomo-pathologiques, de la présence d'impuretés dans la substance testée[19] et de l'exposition concomitante à des agents cancérogènes connus dans la même pièce, entraînant la possibilité d'une contamination croisée.[8] Il a été conclu que les résultats laissaient entrevoir la possibilité que le piclorame puisse induire des tumeurs bénignes dans le foie, mais qu'il était nécessaire de reprendre le dosage biologique.[19]

Un dosage biologique d'une durée de deux ans effectué chez des rats Fischer 344, qui est la continuation de l'étude de douze mois signalée par Gorzinsky,[17] a été terminé récemment.[20] Des groupes de 50 rats/sexe/dose ont été exposés au piclorame par voie alimentaire à raison de 0, 20, 60 ou 200 mg/kg p.c. par jour. La surveillance a porté sur les paramètres suivants : survie, poids corporel et poids des organes, chimie clinique, examen des urines, hématologie, anatomo- pathologie macroscopique et histopathologie de 43 tissus choisis. Une mortalité accrue et une réduction des poids corporels ont été observées chez les mâles exposés à la dose élevée. Les modifications touchant le foie et les reins étaient semblables à celles que l'on a observées après six et douze mois,[17] et elles cessaient d'évoluer même si l'exposition par voie alimentaire se poursuivait. Contrairement aux résultats obtenus au cours de l'étude du NCI effectuée en 1978,[19] on n'a pas observé de modifications néoplasiques touchant le foie ou la thyroïde. La DSENO a été fixée à 20 mg/kg p.c. par jour en raison d'une augmentation des poids du foie et du rein, de légères modifications histopathologiques dans ces deux mêmes organes et de certaines modifications mettant en jeu les paramètres de chimie clinique.[21,22]

Soumis à une batterie de tests à court terme *in vitro* et *in vivo* dans des systèmes microbiens et mammaliens, le piclorame ne s'est pas révélé génotoxique. Parmi les tests effectués figurent des tests apparentés au test d'Ames,[23,24] un test de létalité récessive chez *Drosophila*,[22] des tests pour la recherche des anomalies chromosomiques et des échanges de chromatides soeurs dans des cellules ovariennes de hamster chinois,[25] des tests sur la synthèse non programmée de l'ADN et sur l'alkylation de l'ADN[26] et un test de recherche des micronoyaux dans la moelle osseuse de souris.[22]

Une réaction mutagène a été obtenue dans un test effectué chez *Streptomyces coelicolor*,[23] mais la signification biologique de cette observation est inconnue du fait que le test n'a pas été validé.

Le piclorame n'a pas provoqué d'effets sur la reproduction et ne s'est révélé ni tératogène ni foetotoxique chez le rat à des doses allant jusqu'à 1 000 mg/kg p.c. par jour.[27] Chez le lapin, on a constaté des effets sur le poids des organes chez les mères à 200 et 400 mg/kg p.c. par jour, la DSEO étant de 40 mg/kg p.c. par jour. On n'a pas décelé d'effets liés au traitement chez les foetus.[28]

Justification

D'après l'étude de cancérogénicité d'une durée de deux ans réalisée par voie alimentaire chez le rat et dont les résultats ont été signalés en 1986,[20] un apport quotidien négligeable (AQN) a été établi par la Direction des aliments du ministère de la Santé nationale et du Bien-être social comme suit :

$$\text{AQN} = \frac{20 \text{ mg/kg p.c. par jour}}{1\,000} = 0{,}02 \text{ mg/kg p.c. par jour}$$

où :

- 20 mg/kg p.c. par jour est la dose sans effet nocif observé pour des modifications touchant le poids du foie et le poids corporel et certains changements relatifs aux paramètres de chimie clinique[20,22]
- 1 000 est le facteur d'incertitude (multiplié par 10 pour les variations interspécifiques, multiplié par 10 pour les variations intraspécifiques, multiplié par 10 parce que la base de données n'est pas complète du fait qu'il y manque des données provenant d'études à long terme effectuées chez des non-rongeurs (chien) et un test de recherche des mutations ponctuelles chez les mammifères)[21] (les tests de cancérogénicité ont été négatifs dans un dosage biologique approprié effectué chez le rat et négatifs dans une étude moins bien menée chez la souris; de plus, des tests à court terme viennent étayer ces résultats).

La concentration maximale acceptable provisoire (CMAP) est calculée comme suit :

$$\text{CMAP} = \frac{0{,}02 \text{ mg/kg p.c. par jour} \times 70 \text{ kg p.c.} \times 0{,}20}{1{,}5 \text{ L/jour}} = 0{,}19 \text{ mg/L}$$

où :

- 0,02 mg/kg p.c. par jour est l'AQN, tel que calculé ci-dessus
- 70 kg est le poids corporel moyen d'un adulte
- 0,20 est la proportion de l'apport quotidien arbitrairement attribuée à l'eau (bien que les résidus dans les aliments canadiens soient négligeables, cette méthode permet de tenir compte d'un apport additionnel à partir des aliments si des valeurs tolérables étaient fixées dans l'avenir)
- 1,5 L/jour est la consommation moyenne quotidienne d'eau potable d'un adulte.

Cette valeur demeurera une valeur provisoire jusqu'à ce que des études appropriées aient été réalisées et qu'un AQA ait été établi.

Références bibliographiques

1. Environnement Canada/Agriculture Canada. Sondage réalisé auprès des fabricants de pesticides enregistrés, rapport de 1987. Direction des produits chimiques commerciaux, Conservation et Protection, Environnement Canada (1987).

2. Conseil national de recherches du Canada. Piclorame : les effets de son utilisation comme herbicide sur l'état de l'environnement. Comité associé pour les critères scientifiques de qualité de l'environnement, Ottawa (1974).

3. U.S. Environmental Protection Agency. EPA draft final list of recommendations for chemicals in the National Survey for Pesticides in Groundwater. Chem. Regul. Rep., 9(34) : 988 (1985).

4. Agriculture Canada. Pesticides priority scheme for water monitoring program. Rapport non publié. Direction des pesticides (1986).

5. Hiebsch, S. The occurrence of thirty-five pesticides in Canadian drinking water and surface water. Rapport non publié préparé pour la Direction de l'hygiène du milieu, ministère de la Santé nationale et du Bien-être social (1988).

6. Graham, H. Résultats de surveillance non publiés, ministère de l'Environnement de l'Ontario (1988).

7. Frank, R., Sirons, G. et Ripley, B.D. Herbicide contamination and decontamination of well waters in Ontario, Canada, 1969–78. Pestic. Monit. J., 13 : 120 (1979).

8. U.S. Environmental Protection Agency. Picloram health advisory. Office of Drinking Water (1987).

9. Frank, R., Sirons, G., Campbell, R. et Mewett, D. Residues of 2,4-D, dichlorprop and picloram in wild berries from treated rights-of-way and conifer release sites in Ontario, 1979–1981. Can. J. Plant Sci., 63 : 195 (1983).

10. Lee, H.B., Stokker, Y.D. et Chau, A.D. Chemical derivatization analysis of pesticide residues. X. Analysis of ten acid herbicides in natural waters. J. Assoc. Off. Anal. Chem., 69 : 557 (1986).

11. Frank, R., Clegg, B.S., Ripley, B. et Braun, H. Investigation of pesticide contamination in rural wells, 1979–1984, Ontario, Canada. Arch. Environ. Contam. Toxicol., 16 : 9 (1987).

12. Ministère de l'Environnement de l'Ontario. Drinking water survey, St. Clair–Detroit River area. Toronto (1986).

13. Nolan, R.J., Freshour, N.L., Kastl, P.E. et Saunders, J.H. Pharmacokinetics in Picloram in male volunteers. Toxicol. Appl. Pharmacol., 76 : 264 (1984).

14. Nolan, R.J., *et coll.* Rapport non publié de Dow Chemical Co., USA (1980), cité au renvoi 15.

15. National Research Council. Drinking water and health. Vol. 5. Safe Drinking Water Committee, Commission on Life Sciences, National Academy Press, Washington, DC (1983).

16. Hayes, J.R., Condie, L.W. et Borzelleca, J.F. Acute, 14-day repeated dosing, and 90-day subchronic toxicity studies of potassium picloram. Fundam. Appl. Toxicol., 7 : 464 (1986).

17. Gorzinsky, S.J., Johnson, K.A., Campbell, R.A. et Laundry, T.D. Dietary toxicity of picloram herbicide in rats. J. Toxicol. Environ. Health, 20 : 367 (1987).

18. Dow Chemical Co., USA. Toxicology profile of Tordon herbicides. Form No. 137-1640-83, unpublished Agricultural Products Department study submitted to the U.S. Environmental Protection Agency (1983), cité au renvoi 8.

19. National Cancer Institute. Bioassays of picloram for possible carcinogenicity. NCI-CG-TR23 (NTIS PB #276-471), Public Health Service, National Institutes of Health, U.S. Department of Health, Education and Welfare (1978).

20. Johnson, K.A., Landry, T.D., Gorzinsky, S., Cieszlak, F., Kropscott, B. et Wolfe, E.L. Picloram : A two-year chronic toxicity and oncogenicity study in Fischer 344 rats. Toxicologist, 6 : 83 (1986).

21. Ministère de la Santé nationale et du Bien-être social. Note de la Direction des aliments à la Direction de l'hygiène du milieu, août (1986).

22. Davies, D.B. Picloram (Tordon herbicide) : A summary of additional toxicity data submitted in support of registration in Canada (including an assessment of oncogenic potential). Dow Chemical Canada Inc., Sarnia, janvier (1986).

23. Carere, A., Ortali, V.A., Cardamone, G., Torracca, A.M. et Raschetti, R. Microbiological mutagenicity studies of pesticides *in vitro*. Mutat. Res., 57 : 277 (1978).

24. National Toxicology Program. Résultats non publiés (1984), cité au renvoi 22.

25. National Toxicology Program. Fiscal year 1985 annual plan. NTP-85-055, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services (1985).

26. Fox, T.R., Reitz, R.H. et Watanabe, P.G. Evaluation of the genotoxic potential of picloram herbicide in F344 rats. Toxicologist, 4 : 40 (1984).

27. Thompson, D.J., Emerson, J.L. et Stebing, R.J. Teratology and postnatal studies on 4-amino-3,5,6-trichloropicolinic acid (picloram) in rats. Food Cosmet. Toxicol., 10 : 797 (1972).

28. Johns-Greene, J.A., Ouellete, J., Jeffries, T., Johnson, K. et Rao, K.S. Teratological evaluation of picloram potassium salt in rabbits. Food Chem. Toxicol., 23 : 753 (1985).